

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002年7月11日 (11.07.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/053550 A1(51) 国際特許分類: C07D 307/52,
307/85, 307/79, A61K 31/496, A61P 37/08

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/11265

(22) 国際出願日: 2001年12月21日 (21.12.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

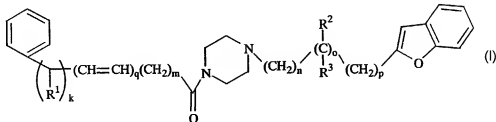
(30) 優先権データ:
特願 2000-398075
2000年12月27日 (27.12.2000) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ポー
ラ化成工業株式会社 (POLA CHEMICAL INDUS-
TRIES, INC.) [JP/JP]: 〒420-0914 静岡県 静岡市弥生
町 6-4 8 Shizuoka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 川勝 康行
(KAWAKATSU, Nobuyuki) [JP/JP]: 〒244-0812 神奈
川県 横浜市 戸塚区柏尾町 560 ポーラ化成工
業株式会社 戸塚研究所内 Kanagawa (JP). 並木 隆之
(NAMIKI, Takayuki) [JP/JP]: 〒244-0812 神奈川
県 横浜市 戸塚区柏尾町 560 ポーラ化成工業
株式会社 戸塚研究所内 Kanagawa (JP). 山崎 納久
(YAMAZAKI, Norihisa) [JP/JP]: 〒244-0812 神奈川
県 横浜市 戸塚区柏尾町 560 ポーラ化成工業
株式会社 戸塚研究所内 Kanagawa (JP). 湯浅 雅之
(YUASA, Masayuki) [JP/JP]: 〒244-0812 神奈川県 横
浜市 戸塚区柏尾町 560 ポーラ化成工業株式会社戸塚研究所内 Kanagawa (JP). 三木 豊彦 (MIKI, Toy-
ohiko) [JP/JP]: 〒244-0812 神奈川県 横浜市 戸塚区柏
尾町 560 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内
Kanagawa (JP). 末延 則子 (SUENOBU, Noriko) [JP/JP]:
〒244-0812 神奈川県 横浜市 戸塚区柏尾町 560
ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内 Kanagawa
(JP). 島貫 智匡 (SHIMANUKI, Tomomasa) [JP/JP]: 〒
244-0812 神奈川県 横浜市 戸塚区柏尾町 560 ポー
ラ化成工業株式会社 戸塚研究所内 Kanagawa (JP).(74) 代理人: 有賀 三幸, 外 (ARUGA, Mitsuyuki et al.): 〒
103-0013 東京都 中央区日本橋人形町 1丁目3番6号共
同ビル Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロピア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロパ特
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BENZOFURAN DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: ベンゾフラン誘導体及びそれを含有する医薬組成物

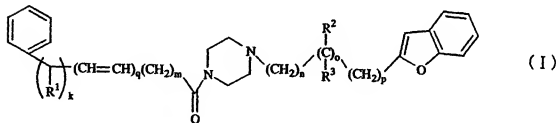
(57) Abstract: Benzofuran derivatives represented by the general formula (I) or salts thereof: (I) [wherein R¹ is phenyl or hydrogen; k is 0 or 1; m, n, o, p, and q are each independently an integer of 0 to 5; and R² and R³ are each independently hydrogen or hydroxyl, or alternatively R² and R³ together represent oxygen, with the proviso that k, q, and m, or n, o, and p are simultaneously 0]. The compounds inhibit the phosphorylation of STAT 6 and are useful in the treatment or prevention of allergic diseases.

[続表有]



(57) 要約:

下記一般式 (I)



(式中、 R^1 はフェニル基又は水素原子を示し、 k は0又は1を示し、 m 、 n 、 o 、 p 及び q はそれぞれ独立して0～5の整数を示し、 R^2 、 R^3 はそれぞれ独立して水素原子、水酸基又は R^2 と R^3 とで酸素原子を示す。ただし、 k 、 q 及び m 、又は n 、 o 及び p が同時に0となることはない。)

で表されるベンゾフラン誘導体又はその塩。

この化合物は、STAT6 磷酸化を抑制し、アレルギー性疾患の治療又は予防に有用である。

明 細 書

ベンゾフラン誘導体及びそれを含有する医薬組成物

技術分野

本発明は、JAK-STAT6 磷酸化抑制作用を有するベンゾフラン誘導体及びそれを有効成分とする医薬組成物に関する。

背景技術

インターロイキン4は、炎症の発生及び進展に関与するサイトカインであり、特に、アトピー性皮膚炎では増悪要因となっていることが知られている。かかるインターロイキン4はSTAT6の磷酸化によって、その産生が促されることが知られている。このことは、STAT6ノックアウトマウスにおいてインターロイキン4がブロックされることにより証明されている。即ち、薬物によってSTAT6の磷酸化を抑制することにより、インターロイキン4関与の反応が抑制されることになる。この知見をもとに、JAK-STAT6抑制によりアレルギー反応などにより起こる炎症を抑制するメカニズムが、近年特に注目され、STAT6磷酸化を抑制する手段が求められている。

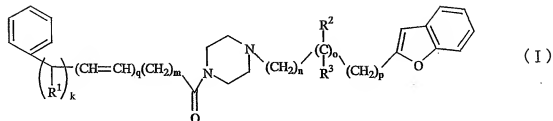
従って、本発明は、STAT6磷酸化を抑制する化合物及びこれを含有するアレルギー性疾患の治療又は予防に有用な医薬組成物を提供することを目的とする。

発明の開示

本発明者らは、このような状況に鑑みて、STAT6磷酸化を抑制する化合物を求めて、鋭意研究努力を重ねた結果、後記一般式(I)で表されるベンゾフラン誘導体及びその塩にSTAT6磷酸化を抑制する作用を見出し、発明を完成させ

るに至った。即ち、本発明は、以下に示す技術に関するものである。

即ち、本発明は、下記一般式 (I)



(式中、R¹はフェニル基又は水素原子を示し、kは0又は1を示し、m、n、o、p及びqはそれぞれ独立して0～5の整数を示し、R²、R³はそれぞれ独立して水素原子、水酸基又はR²とR³とで酸素原子を示す。ただし、k、q及びm、又はn、o及びpが同時に0となることはない。)

で表されるベンゾフラン誘導体又はその塩を提供するものである。

また、本発明は、一般式 (I) で表されるベンゾフラン誘導体又はその塩を有効成分として含有する医薬組成物及びJAK-STAT6 磷酸化抑制剤を提供するものである。

また、本発明は、一般式 (I) で表されるベンゾフラン誘導体又はその塩の医薬製造のための使用を提供するものである。

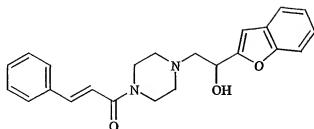
更に、本発明は、一般式 (I) で表されるベンゾフラン誘導体又はその塩の有効量を投与することの特徴とするアレルギー性疾患の処置方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

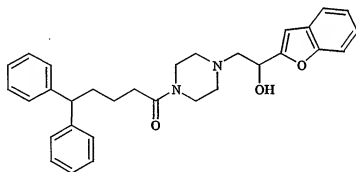
一般式 (I) のmは0～3、nは1～3、oは0又は1、pは0～2、qは0又は1の整数が好ましい。

本発明のベンゾフラン誘導体のうち好ましい具体例として次のものが挙げられる。1-(2-(ベンゾフラン-2-イル)-2-ヒドロキシ)エチル-4-シ

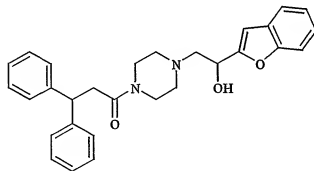
ンナモイルピペラジン（化合物１）、



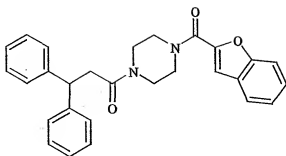
1-(2-(ベンゾフラン-2-イル)-2-ヒドロキシ)エチル-4-(5, 5-ジフェニルペンタノイル)ピペラジン（化合物２）、



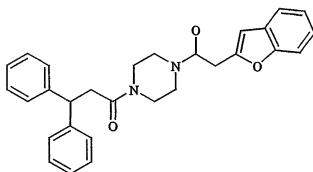
1-(2-(ベンゾフラン-2-イル)-2-ヒドロキシ)エチル-4-(3, 3-ジフェニルプロピオニル)ピペラジン（化合物３）、



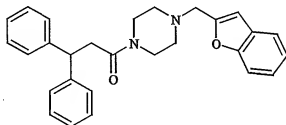
1-(ベンゾフラン-2-イル)カルボニル-4-(3, 3-ジフェニルプロピオニル)ピペラジン（化合物４）、



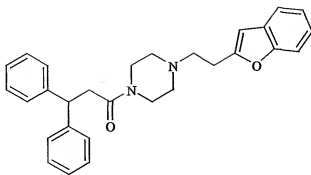
1-(ベンゾフラン-2-イル) アセチル-4-(3, 3-ジフェニルプロピオニル) ピペラジン (化合物 5)、



1-(ベンゾフラン-2-イル) メチル-4-(3, 3-ジフェニルプロピオニル) ピペラジン (化合物 6)、

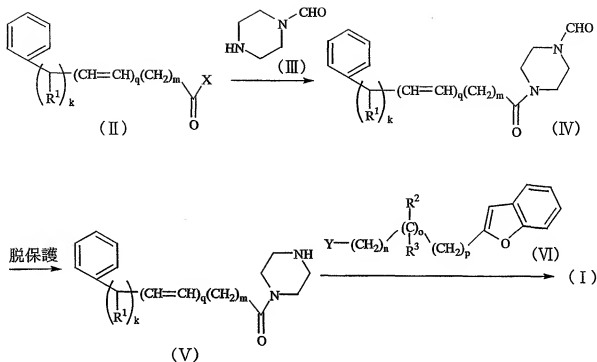


1-(2-(ベンゾフラン-2-イル) エチル) -4-(3, 3-ジフェニルプロピオニル) ピペラジン (化合物 7)



本発明のベンゾフラン誘導体の塩としては、生理的に許容される塩であれば特に限定はされないが、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩或いはリン酸塩等の鉱酸塩、クエン酸塩、蔞酸塩、酒石酸塩等の有機酸塩或いは炭酸塩が好ましく例示できる。これらの内で特に好ましい塩としては、溶解度と経済性に優れる点で、塩酸塩が挙げられる。また、化合物 1～7 の塩酸塩が特に好ましい。

本発明のベンゾフラン誘導体（I）は、次のスキームに示すごとく、ジフェニル若しくはフェニルアルキル（乃至はアルケニル）カルボン酸又はこれより誘導された酸ハライド（II）とN-ホルミルピペラジンなどのように一方の窒素を保護基で保護されたピペラジン（III）とを縮合させた後、脱保護して一般式（V）で表される中間体とし、更に当該中間体（V）と対応するベンゾフリル基を有し、且つ、トシル基やハロゲン原子等の脱離基を有する化合物（VI）とを、縮合させることにより製造することができる。



(式中、Xはヒドロキシ基又はハロゲン原子を示し、Yはトシル基、ハロゲン原子等の脱離基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 k 、 m 、 n 、 o 、 p 及び q は前記と同じ。)

ここで、化合物(II)とピペラジン化合物(III)との反応は、化合物(II)がカルボン酸である場合には、ジフェニルホスホリルアジド等のペプチド合成試薬の存在下に行うのが好ましい。また、化合物(II)が酸ハライドの場合には、トリエチルアミン、炭酸アルカリ等の塩基の存在下に行うのが好ましい。

化合物(IV)の脱保護反応は、例えば塩酸-メタノール混液などを用いて容易に行うことができる。

中間体(V)とベンゾフラン化合物(VI)との反応は、例えば炭酸アルカリ等の塩基の存在下に行うのが好ましい。

上記の如くして、一般式(I)中、 R^2 と R^3 が一緒になって酸素原子を示す化合物を得た後、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて還元すれば、一般式(I)中、 R^2 及び R^3 の一方が水素原子で他方が水酸基である化合物が得られる。

この様にして得られた一般式（I）で表されるベンゾフラン誘導体は、シリカゲルなどを担体として用いたカラムクロマトグラフィーや再結晶などの手段によって精製することができるし、更に、酸で処理して塩とすることもできる。

本発明の一般式（I）で表されるベンゾフラン誘導体及びその塩は、JAK-STAT6 磷酸化を抑制する作用を有し、ヒトを含む動物におけるアレルギー性疾患の予防又は治療薬として有用である。

本発明の医薬組成物は、一般式（I）で表されるベンゾフラン誘導体及びその塩から選ばれる1種乃至は2種以上を有効成分として含有することを特徴とする。本発明の一般式（I）で表されるベンゾフラン誘導体又はその塩を、アレルギー性疾患の治療又は予防に用いる場合、その適用量は1日あたり、成人1日1人あたり、1～10000mgを1回乃至数回に分けて投与することが好ましく、製剤設計に於いてはこのことを考慮することが好ましい。本発明の一般式（I）で表されるベンゾフラン誘導体及びその塩は何れもその投与経路によらず安定に投与できるので、本発明の医薬組成物の形態としては、何れの投与経路のものでもよい。即ち、オイルゲル製剤、乳化製剤、細粒、顆粒、錠剤、カプセル、液剤などに加工し、必要に応じて、被覆処理などを行い、経口投与、静脈内注射投与、動脈内注射投与、門脈内注射投与、腹腔内注射投与、坐剤としての直腸内投与、皮膚外用投与などの経路により投与することができる。この様な製剤化に於いては、上記ベンゾフラン誘導体やその塩以外に、通常医薬組成物で使用される任意の薬学的に許容される担体を含有させることができる。この様な担体としては、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、着色剤、矯味矯臭剤、分散剤、乳化剤、安定剤、pH調整剤、等張剤、被覆剤などを例示することができる。これら一般式（I）で表されるベンゾフラン誘導体及びその塩と担体とを常法に従って処理することにより、本発明の医薬組成物を製造することができる。

かくして得られた本発明の医薬組成物は、JAK-STAT6の磷酸化を妨げ、インターロイキン4をブロックし、アレルギー反応や炎症反応の増悪を防

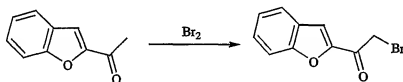
ぎ、改善する作用を有する。本医薬組成物を投与するのに適当な疾患としては、JAK-STAT6の磷酸化、これに誘発するインターロイキン4の関与するアレルギー性或いは炎症性の疾患であれば特段の限定はされないが、アトピー性皮膚炎が特に好適に例示できる。この様な疾患に対する作用としては、既にある症状の改善、緩和、かかる症状の増悪の予防などが好ましく例示できる。

実施例

以下に、実施例を挙げて本発明について更に詳細に説明を加えるが、本発明が、これら実施例にのみ限定されないことは言うまでもない。

実施例1 1-(2-(ベンゾフラン-2-イル)-2-ヒドロキシ)エチル-4-シンナモイルピペラジン(化合物1)

ベンゾフラン-2-イル プロモメチル ケトンの合成

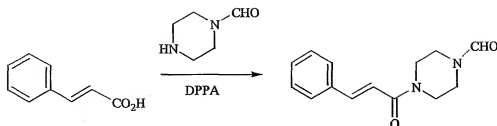


ベンゾフラン-2-イル メチル ケトン1.60g(10mM)をエーテル20mLに溶解し室温で攪拌しながら臭素1.60gを加えた。室温で10分間攪拌した後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎエーテル80mLを加え抽出した。飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣にヘキサンを加えて結晶を濾取し、ヘキサンで洗浄、乾燥して目的物1.55gを得た。(収率69.4%)

NMR δ ppm (CDCl_3) :

4.45 (s, 2H)、7.35 (m, 1H)、7.52 (m, 1H)、
7.60 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$)、7.66 (s, 1H)、7.74
(d, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$)

1-シンナモイル-4-ホルミルピペラジンの合成

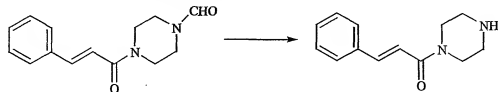


trans-桂皮酸 1.48 g、N-ホルミルピペラジン 2.28 g を N, N-ジメチルホルムアミド 20 mL に溶解し、窒素置換した後、氷-水浴中で攪拌しながらトリエチルアミン 2.53 g、ジフェニルホスホリルアジド 5.78 g を加え 1 時間 45 分攪拌した。反応混合物を氷-飽和炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎ酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた無色油状残さをシリカゲルクロマトグラフィー（シリカゲル 45 g、溶出溶媒；クロロホルム：メタノール＝200：1～100：1）で精製した。得られた残さを酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、無色油状の目的物 1.22 g を得た。（収率 50.0%）

NMR δ ppm (CDCl_3) :

3.40–3.50 (m, 2H)、3.55–3.85 (m, 6H)、6.92 (d, 1H, $J=15.4\text{ Hz}$)、7.30–7.45 (m, 3H)、7.50–7.60 (m, 2H)、7.72 (d, 1H, $J=15.4\text{ Hz}$)、8.13 (s, 1H)

1-シンナモイルピペラジンの合成



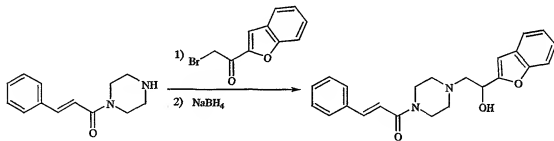
1-シンナモイル-4-ホルミルピペラジン 1.22 g をクロロホルム 8 mL に溶解し、窒素置換した後に、氷-水浴中で攪拌しながら濃塩酸：メタノール＝

1 : 4 混液 5 mL を加えた。室温に戻した後に 20 時間 30 分、60 °C 湯浴中で 1 時間攪拌した。再び、氷-水浴中で攪拌しながら、上記、濃塩酸-メタノール混液 4 mL を加え、60 °C 湯浴中で 6 時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し得られた残さに水を加えて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を用いて水層の pH を 8 ~ 9 に調整した後、クロロホルムで 2 回抽出した。クロロホルム層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し無色油状の目的物 1. 14 g を得た。このものは未精製のまま、次工程で使用した。

NMR δ ppm (CDCl_3) :

2. 91 (t, 4H, $J = 5.0 \text{ Hz}$)、3. 55-3. 80 (brd, 4H)、6. 93 (d, 1H, $J = 15.4 \text{ Hz}$)、7. 30-7. 45 (m, 3H)、7. 50-7. 60 (m, 2H)、7. 73 (d, 1H, $J = 15.4 \text{ Hz}$)

1- (2- (ベンゾフラン-2-イル) -2-ヒドロキシ) エチル-4-シシナモイルピペラジン (化合物 1) の合成



ピペリジン 0. 33 g (1. 5 mM) を DMF 10 mL に溶解し、プロモ体 0. 36 g、炭酸カリウム 0. 21 g を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎベンゼン 120 mL で抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去してケトン体を得た。これをメタノール 10 mL に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 57 mg を加え 15 分間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム 30 mg を追加して更に 30 分間攪拌した後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎ、クロロ

ホルム 120 mL で抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 12 g、溶出溶媒：クロロホルム）で精製した。ヘキサン・クロロホルムから結晶化し、得られた結晶を濾取、ヘキサン洗浄、乾燥して化合物 1 0.21 g を得た。（収率 36.6%）

m. p. 126.5–128°C

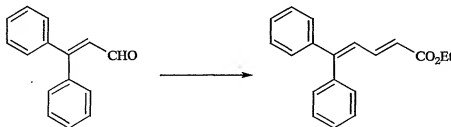
IR (KBr) : 3420、1646、1602、1455、753

NMR δ ppm (CDCl_3) :

2.57 (m, 2H)、2.75 (m, 2H)、2.80 (dd, 1H, $J=12.7$ 、 3.5 Hz)、2.97 (dd, 1H, $J=12.7$ 、 9.7 Hz)、3.67–3.90 (m, 4H)、4.95 (dd, 1H, $J=9.7$ 、 3.5 Hz)、6.72 (s, 1H)、6.89 (d, 1H, $J=15.7\text{ Hz}$)、7.20–7.57 (m, 9H)、7.68 (d, 1H, $J=15.7\text{ Hz}$)

実施例 2 1-(2-(ベンゾフラン-2-イル)-2-ヒドロキシ)エチル-4-(5,5-ジフェニルペンタノイル)ピペラジン(化合物 2)

エチル 5,5-ジフェニルペンタ-2,4-ジエノエートの合成



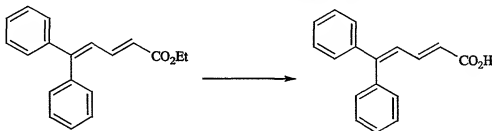
β -フェニルシナナムアルデヒド 3.36 g、(カルベトキシメチレン)トリフェニルホスホラン 5.68 g、安息香酸 0.2 g に乾燥ベンゼン 80 mL を加え、3.5 時間攪拌しながら加熱還流した。その後、室温まで冷却し減圧濃縮した。残渣に *n*-ヘキサンを加え不溶物を濾取し、*n*-ヘキサンで数回洗い、濾液及び洗液を合わせて減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(シリカゲル 40 g、溶出溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル＝50：1)で精製し、目的物 3.70 g を得た。(収率 82.4%)

NMR δ ppm (CDCl_3) :

1.26 (t, 3H, $J=7.2$ Hz)、4.17 (q, 2H, $J=7.2$ Hz)、6.05 (d, 1H, $J=15.4$ Hz)、6.79 (d, 1H, $J=11.9$ Hz)、7.17-7.47 (m, 11H)

5, 5-ジフェニルペンター 2, 4-ジエン酸の合成

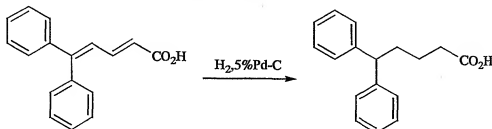


エチル 5, 5-ジフェニルペンター 2, 4-ジエノエート 3.70 g をエタノール 68 mL に溶解し、これに 1 規定水酸化ナトリウム溶液 2.2 mL を加え、室温で 28.5 時間攪拌した。その後、氷冷下攪拌しながら 1 規定塩酸を加え、pH 2 付近としある程度まで減圧濃縮した。残渣に水を加え、固体を濾取し、水で数回洗った後、風乾して目的物 3.16 g を得た。(収率 94.9%)

NMR δ ppm (CDCl_3) :

6.03 (d, 1H, $J=14.9$ Hz)、6.82 (d, 1H, $J=11.9$ Hz)、7.13-7.52 (m, 11H)

5, 5-ジフェニルペンタン酸の合成



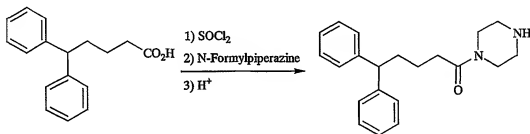
5, 5-ジフェニルペンター 2, 4-ジエン酸 0.90 g をメタノール 15 mL に懸濁し、5%パラジウム-炭素 90 mg を加え水素雰囲気下、2 時間接触還元を

行った。不溶物を濾去し残渣をメタノールで洗浄した。濾液を減圧下留去して目的物 0.89 g を得た。(収率 97.3%)

NMR δ ppm (CDCl_3) :

1. 53-1.67 (m, 2H)、2.05-2.15 (m, 2H)、
2.37 (t, 2H, $J=7.6\text{ Hz}$)、3.90 (t, 1H, $J=8.1\text{ Hz}$)、
7.12-7.32 (m, 10H)

1-(5,5-ジフェニルペンタノイル)ピペラジンの合成



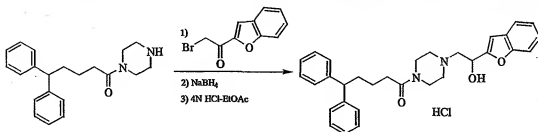
5,5-ジフェニルペンタン酸 0.89 g に塩化チオニル 1 mL を加え、室温で 4 時間撹拌した。減圧下過剰の試薬を留去して酸クロリドを得た。これをジクロロメタン 10 mL に溶解し、氷冷下撹拌しながら N-ホルミルピペラジン 0.48 g 及びトリエチルアミン 0.43 g をジクロロメタン 4 mL に溶解した溶液を一度に加えた。室温に戻した後 30 分間撹拌した。減圧下ジクロロメタンを留去し、1 規定塩酸を加えベンゼン 150 mL で抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒留去してアシル体を得た。これをクロロホルム 4.5 mL、メタノール 3.6 mL の混合溶媒に溶解し、濃塩酸 0.9 mL を加えて室温で 20 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に 1 規定塩酸を加えてエーテルで洗浄した。水層を水酸化ナトリウムでアルカリ性にし、クロロホルム 150 mL で抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して脱ホルミル体 0.77 g を得た。(収率 68.3%)

NMR δ ppm (CDCl_3) :

1.58-1.65 (m, 2H)、2.11 (m, 2H)、2.32 (t,
2H, $J=7.6\text{ Hz}$)、2.76 (m, 4H)、3.31 (t, 2H, $J=$

5. 4 Hz)、3. 54 (t、2H、J=5. 4 Hz)、3. 91 (t、1H、J=8. 1 Hz)、7. 12-7. 30 (m、10H)

1-(2-(ベンゾフラン-2-イル)-2-ヒドロキシ)エチル-4-(5-ジフェニルペンタノイル)ピペラジン(化合物2)及びその塩酸塩の合成



シンナモイル体の合成と同様にシンナモイルピペラジンの代わりに5, 5-ジフェニルペンタノイルピペラジンを用いて化合物2(油状物)を得た。(収率89. 6%)

この油状物0. 55gを酢酸エチル5mLに溶解し室温で攪拌しながら、4規定塩酸-酢酸エチル溶液0. 37mLを加え15分間攪拌した。エーテルを加えて10分間攪拌した後、結晶を濾取、エーテル洗浄、乾燥して化合物2の塩酸塩0. 47gを得た。(収率79. 4%)

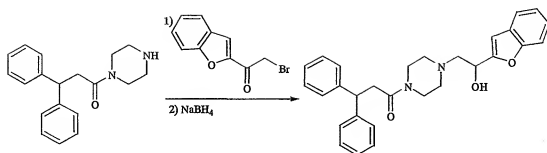
m. p. 178-180℃

IR (KBr) : 3405、3249、1653、1453、751、702

NMR δ ppm (CDCl₃) :

1. 58 (m、2H)、2. 09 (m、2H)、2. 28 (bs、2H)、2. 68 (m、1H)、2. 81 (m、1H)、3. 40-4. 05 (m、9H)、4. 66 (m、1H)、5. 68 (m、1H)、6. 82 (s、1H)、7. 13-7. 31 (m、12H)、7. 41 (d、1H、J=7. 3 Hz)、7. 54 (d、1H、J=7. 0 Hz)、12. 32 (b、1H)

実施例3 1-(2-(ベンゾフラン-2-イル)-2-ヒドロキシ)エチル-4-(3, 3-ジフェニルプロピオニル)ピペラジン(化合物3)の合成



1-シンナモイルピペラジン又は1-(5,5-ジフェニルペンタノイル)ピペラジンの合成と同様の方法で得た、1-(3,3-ジフェニルプロピオニル)ピペラジンを用いて実施例1、2と同様の方法で化合物3 0.48 gを得た。
(収率70.6%)

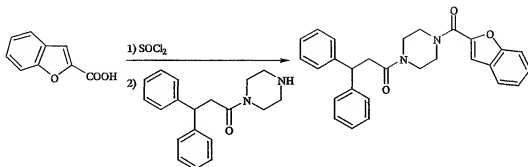
m. p. 125.5-127.5℃

IR (KBr) : 3400、1643、1628、1618、1454、
753、700

NMR δ ppm (CDCl_3) :

2.20 (m, 1H)、2.30-2.40 (m, 2H)、2.45-
2.63 (m, 1H)、2.65 (dd, 1H, $J=12.7, 3.5\text{ Hz}$)、
2.85 (dd, 1H, $J=12.7, 9.5\text{ Hz}$)、3.05 (d, 2H,
 $J=7.3\text{ Hz}$)、3.37 (t, 2H, $J=4.9\text{ Hz}$)、3.50-
3.85 (m, 3H)、4.66 (t, 1H, $J=7.3\text{ Hz}$)、4.87
(dd, 1H, $J=9.5, 3.5\text{ Hz}$)、6.68 (s, 1H)、7.14-
7.32 (m, 12H)、7.45 (d, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$)、7.54
(dd, 1H, $J=7.0, 1.9\text{ Hz}$)

実施例4 1-(ベンゾフラン-2-イル)カルボニル-4-(3,3-ジフェニルプロピオニル)ピペラジン(化合物4)の合成



2-ベンゾフランカルボン酸 0.16 g を塩化チオニル 3 mL に懸濁し、1.5 時間加熱還流した。冷却後、減圧下過剰の試薬を留去した。残渣をジクロロメタン 4 mL に溶解し、ピペラジン 0.29 g 及びトリエチルアミン 0.12 g を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液をクロロホルム 50 mL で希釈し 1 規定塩酸及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 12 g、溶出溶媒：クロロホルム）で精製した。これをヘキサン-酢酸エチルで結晶化した後、結晶を濾取、ヘキサン洗浄、乾燥した。得られた結晶をヘキサン-酢酸エチルより再結晶を行いアシル体（化合物 4）を 0.35 g 得た。（収率 80.9%）

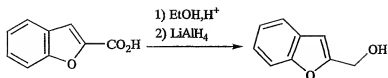
m. p. 130.5–132℃

NMR δ ppm (CDCl_3) :

3.11 (d, 2H, $J=7.8\text{ Hz}$)、3.44 (bs, 4H)、3.63–3.78 (m, 4H)、4.68 (t, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$)、7.15–7.35 (m, 12H)、7.41 (t, 1H, $J=8.1\text{ Hz}$)、7.52 (d, 1H, $J=8.1\text{ Hz}$)、7.66 (d, 1H, $J=8.1\text{ Hz}$)

実施例 5 1-(ベンゾフラン-2-イル) アセチル-4-(3,3-ジフェニルプロピオニル) ピペラジン（化合物 5）

（ベンゾフラン-2-イル）メタノールの合成



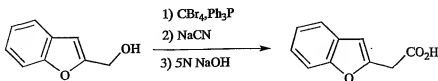
2-ベンゾフランカルボン酸 2.43 g をエタノール 50 mL に溶解し、濃硫酸 1 mL を加え 4 時間加熱還流した。冷却後、減圧下エタノールを留去し飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、エーテル 250 mL で抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 30 g、溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製し、エチルエステル 2.72 g を得た。（収率 95.4%）

エチルエステル 2.72 g を THF 30 mL に溶解し、水素化リチウムアルミニウム 0.54 g を加えた。窒素置換した後、室温で 30 分間攪拌した。反応液をエーテル 100 mL で希釈し、飽和硫酸ナトリウム溶液を加え過剰の試薬を分解した。有機層を傾倒法にて分離し、残渣をエーテル 50 mL で 2 回洗浄した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 20 g、溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製しアルコール体 1.95 g を得た。（収率 92.0%）

NMR δ ppm (CDCl_3) :

1.90 (t, 1H, $J=6.5$ Hz)、4.78 (d, 2H, $J=6.5$ Hz)、6.67 (s, 1H)、7.18–7.32 (m, 2H)、7.47 (d, 1H, $J=8.4$ Hz)、7.55 (dd, 1H, $J=6.5, 1.1$ Hz)

(ベンゾフラン-2-イル) 酢酸の合成



アルコール体 0.44 g をアセトニトリル 8 mL に溶解し、トリフェニルホスフ

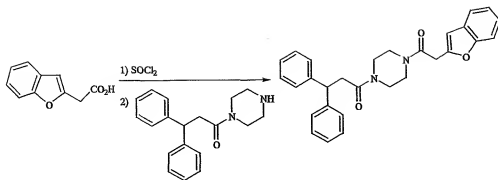
イン 0.94 g 及び四臭化炭素 1.19 g を加え室温で 2 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られる残渣にエーテル 50 mL を加え、残渣から可溶物を溶解した。上澄みを傾倒法にて分離し、残渣からエーテル 30 mL で更に 2 回可溶物を抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 15 g、溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝20：1）で精製しプロモ体 0.64 g を得た。これを DMSO 7 mL に溶解し、シアン化ナトリウム 0.39 g を加え室温で 1 時間撹拌した。反応液を水に注ぎエーテル 150 mL で抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 12 g、溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝7：1）で精製しニトリル体 0.20 g を得た。（収率 42.0 %）

ニトリル体 0.20 g をエタノール 2 mL に溶解し、5 規定水酸化ナトリウム 2 mL を加えて 5.5 時間加熱還流した。冷却後、反応液に水を加えエーテルで洗浄した。水層を濃塩酸で酸性とし、クロロホルム 50 mL 及び 10 mL で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒留去してカルボン酸 0.20 g を得た。（収率 89.2 %）

NMR δ ppm (CDCl_3) :

2.04 (b, 1H)、3.89 (s, 2H)、6.67 (s, 1H)、
7.16–7.32 (m, 2H)、7.45 (d, 1H, $J=8.1\text{ Hz}$)、
7.53 (d, 1H, $J=8.1\text{ Hz}$)

1- (ベンゾフラン-2-イル) アセチル-4- (3, 3-ジフェニルプロピオ
ニル) ピペラジン (化合物 5) の合成



カルボン酸 80 mg に塩化チオニル 1.5 mL を加え室温で 2 時間撹拌した後、減圧下過剰の試薬を留去した。得られた残渣をジクロロメタン 3 mL に溶解し、ピペラジン 150 mg 及びトリエチルアミン 5 mg を加え室温で 1 時間撹拌した。反応液をクロロホルム 100 mL で希釈し、1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 10 g、溶出溶媒；クロロホルム）で精製した。ヘキサン-酢酸エチルより結晶化し、結晶を濾取、ヘキサン洗浄、乾燥してアシル体（化合物 5）155 mg を得た。（収率 75.4%）

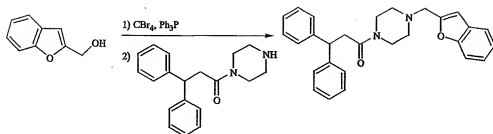
m. p. 162.5–164.5℃

IR (KBr) : 3443, 1643, 1437, 1230, 1217, 744, 701

NMR δ ppm (CDCl₃) :

4.01–3.13 (m, 3H), 3.20–3.30 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.41–3.60 (m, 4H), 3.86 (m, 2H), 4.64 (t, 1H, J=7.8 Hz), 6.57 (s, 1H), 7.13–7.32 (m, 12H), 7.42 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.51 (bd, 1H)

実施例 6 1-(ベンゾフラン-2-イル)メチルー4-(3,3-ジフェニルプロピオニル)ピペラジン（化合物 6）の合成



アルコール体 0.31 g より得られたプロモ体を DMF 10 mL に溶解し、ピペラジン体 0.74 g 及び炭酸カリウム 0.35 g を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液にエーテル 120 mL を加え水で 2 回洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 15 g、溶出溶媒；クロロホルム）で精製した。ヘキサンを加えて結晶化し、結晶を濾取、ヘキサン洗浄、乾燥した。得られた結晶をヘキサン-酢酸エチルより再結晶しアルキル体（化合物 6）0.53 g を得た。（収率 60.7%）

m. p. 120.5–122°C

IR (KBr) : 1617, 1456, 753, 709

NMR δ ppm (CDCl_3) :

2.21 (t, 2H, $J=4.9$ Hz), 2.40 (t, 2H, $J=4.9$ Hz), 3.03 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 3.37 (t, 2H, $J=4.9$ Hz), 3.60 (t, 2H, $J=4.9$ Hz), 3.63 (s, 2H), 4.64 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 6.57 (s, 1H), 7.10–7.30 (m, 12H), 7.47 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.53 (d, 1H, $J=8.1$ Hz)

実施例 7 1-(2-(ベンゾフラン-2-イル)エチル)-4-(3,3-ジフェニルプロピオニル)ピペラジン（化合物 7）

2-(ベンゾフラン-2-イル)エチル トシレートの合成



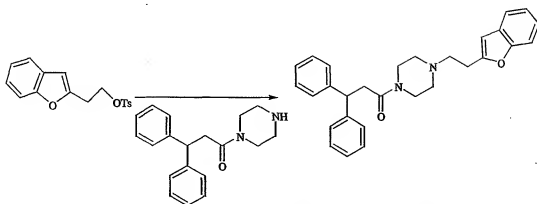
カルボン酸 0.35 g をエタノール 5 mL に溶解し、濃硫酸 0.3 mL を加えて、3 時間加熱還流した。冷却後エタノールを濃縮し、残渣にエーテル 200 mL を加えて飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で順次、洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を THF 6 mL に溶解し、水素化リチウムアルミニウム 0.1 g を加えて窒素置換した後、13 時間攪拌した。反応液をエーテル 50 mL で希釈し、飽和硫酸ナトリウムを加えて過剰の試薬を分解した。上澄みをデカントし、残渣をエーテル 20 mL で 2 回洗浄した。洗液を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 12 g、溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製しアルコール体 0.25 g を得た。（収率 76.8%）

これをジクロロメタン 5 mL に溶解し、p-トルエンスルホニル クロリド 0.37 g 及びトリエチルアミン 0.28 mL を加え、室温で 1.75 時間攪拌した。p-トルエンスルホニル クロリド 0.1 g 及びトリエチルアミン 0.08 mL を追加し、更に 4 時間攪拌した。反応液をクロロホルム 70 mL で希釈し、1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 12 g、溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝7：1）で精製し目的物 0.47 g を得た。（収率 96.4%）

NMR δ ppm (CDCl_3) :

2.37 (s, 3H)、3.13 (t, 2H, $J=6.5\text{ Hz}$)、4.36 (t, 2H, $J=6.5\text{ Hz}$)、6.43 (s, 1H)、7.16–7.34 (m, 5H)、7.46 (m, 1H)、7.68 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$)
1-(2-(ベンゾフラン-2-イル)エチル)-4-(3,3-ジフェニルプ

ロピオニル) ピペラジン (化合物 7) の合成



トシレート体 0.45 g、ピペラジン体 0.42 g を DMF 10 mL に溶解し、炭酸カリウム 0.21 g を加えて 100℃ の油浴上 2 時間撹拌した。反応液を水に注ぎエーテル 120 mL で抽出した。エーテル層を水、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 12 g、溶出溶媒; クロロホルム) で精製した。残渣にヘキサンを加え結晶化した後、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して化合物 7 0.29 g を得た。(収率 46.4%)

m. p. 123.3-124.1℃

IR (KBr) : 1636, 1453, 1253, 749, 702

NMR δ ppm (CDCl_3) :

3.20 (t, 2H, $J=4.9$ Hz)、2.37 (t, 2H, $J=4.9$ Hz)、2.70 (t, 2H, $J=7.6$ Hz)、2.92 (t, 2H, $J=7.6$ Hz)、3.05 (d, 2H, $J=7.3$ Hz)、3.35 (t, 2H, $J=4.9$ Hz)、3.57 (t, 2H, $J=4.9$ Hz)、4.66 (t, 1H, $J=7.3$ Hz)、6.41 (s, 1H)、7.13-7.51 (m, 14H)

実施例 8 JAK-STAT6 の磷酸化抑制作用

化合物 1~7 (化合物 2 は塩酸塩を使用した) の JAK-STAT6 の磷酸化の抑制を、次のイムノプロットング法により測定した。

サンプルの調製；測定には75cm³フラスコで2〜3日培養したU937細胞を使用した。培地にはRPMI1640 (10%FBS) を用いた。培地を用いて 1.0×10^6 cells/mLの細胞懸濁液を調製した。細胞懸濁液を1.5mLテストチューブに1mL/チューブずつ入れ、調製したPR-化合物を10 μ Lずつ3)のチューブに加えて、37℃にて30分間インキュベートした。次いで100ng/mL rhIL-4を10 μ Lずつ加え(final:1ng/mL)で、37℃にて5分間インキュベートした。

15000rpm, 20sec, 4℃で遠心し、上清をアスピレーターで吸引除去し、Lysis Bufferを100 μ Lずつ加え、よく撹拌した。

95℃にて5分間処理した後、15000rpm, 20sec, 4℃で遠心し、これをサンプルとした。

測定；調製したサンプルを、ゲルとしてATTO AE-6000 (PAGE; NPU-7.5L)を用いて電気泳動させ、抗リン酸化STAT6抗体 (Phospho-STAT6 (Tyr641) Antibody) を一次抗体とし、抗ウサギ抗体と抗ビオチン抗体を二次抗体としてサンドウィッチ抗原抗体反応を行わせ、プロットティングの発光強度からリン酸化抑制作用を求めた。

結果を表1に示す。これより、本発明の一般式 (I) に表されるベンゾフラン誘導体及びその塩はJAK-STAT6のリン酸化の抑制作用を有することがわかる。

表1

サンプル	JAK-STAT6のリン酸化抑制作用
化合物1	93.4
化合物2 (塩酸塩)	52.8
化合物3	68.6
化合物4	63.0
化合物5	35.7
化合物6	39.8
化合物7	71.4

実施例9 CD23の発現抑制作用

実施例 8 と同様に U937 細胞を用いて、フローサイトメトリによって CD 23 の発現抑制作用を調べた。使用した抗体は FITC anti-Human CD23 であった。結果を表 2 に示す。これより、本発明のベンゾフラン誘導体は CD 23 発現抑制作用に優れることがわかる。

表 2

サンプル	CD 23 発現抑制作用
化合物 1	72.2
化合物 2 (塩酸塩)	45.1
化合物 3	54.2
化合物 4	67.2
化合物 5	35.7
化合物 6	49.5
化合物 7	49.0

実施例 10

下記に示す処方に従って、本発明のアレルギー性疾患用の医薬組成物を製造した。即ち、処方成分を流動相造粒装置に仕込み、良く混合した後、20重量部の水を噴霧しながら流動相造粒し、篩過して100パス200オンを取り、本発明の医薬組成物を顆粒として得た。

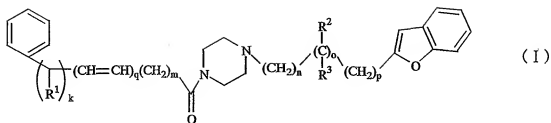
乳糖	30重量部
結晶セルロース	30重量部
デンプン	19重量部
化合物 2 の塩酸塩	15重量部
ヒドロキシプロピルセルロース	5重量部
ステアリン酸マグネシウム	1重量部

産業上の利用可能性

本発明によれば、STAT6 磷酸化を抑制し、これによりアレルギー性疾患の治療又は予防に有用な医薬組成物を提供することができる。

請求の範囲

1. 下記一般式 (I)



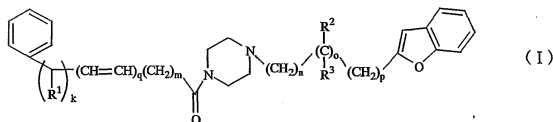
(式中、 R^1 はフェニル基又は水素原子を示し、 k は0又は1を示し、 m 、 n 、 o 、 p 及び q はそれぞれ独立して0～5の整数を示し、 R^2 、 R^3 はそれぞれ独立して水素原子、水酸基又は R^2 と R^3 とで酸素原子を示す。ただし、 k 、 q 及び m 、又は n 、 o 及び p が同時に0となることはない。)

で表されるベンゾフラン誘導体又はその塩。

2. 一般式 (I) で表されるベンゾフラン誘導体が、1-(2-(ベンゾフラン-2-イル)-2-ヒドロキシ)エチル-4-シンナモイルピペラジン、1-(2-(ベンゾフラン-2-イル)-2-ヒドロキシ)エチル-4-(5,5-ジフェニルペンタノイル)ピペラジン、1-(2-(ベンゾフラン-2-イル)-2-ヒドロキシ)エチル-4-(3,3-ジフェニルプロピオニル)ピペラジン、1-(ベンゾフラン-2-イル)カルボニル-4-(3,3-ジフェニルプロピオニル)ピペラジン、1-(ベンゾフラン-2-イル)アセチル-4-(3,3-ジフェニルプロピオニル)ピペラジン、1-(ベンゾフラン-2-イル)メチル-4-(3,3-ジフェニルプロピオニル)ピペラジン又は1-(2-(ベンゾフラン-2-イル)エチル)-4-(3,3-ジフェニルプロピオニル)ピペラジンである請求項1記載のベンゾフラン誘導体又はその塩。

3. 請求項1又は2記載のベンゾフラン誘導体又はその塩を有効成分として含有する医薬組成物。

4. アレルギー性疾患治療又は予防薬である請求項3記載の医薬組成物。
5. 請求項1又は2記載のベンゾフラン誘導体又はその塩を有効成分とする JAK-STAT6 磷酸化抑制剤。
6. 下記一般式 (I)

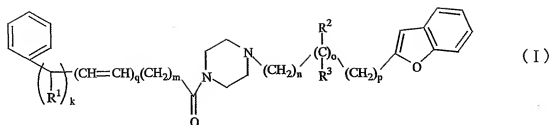


(式中、 R^1 はフェニル基又は水素原子を示し、 k は0又は1を示し、 m 、 n 、 o 、 p 及び q はそれぞれ独立して0～5の整数を示し、 R^2 、 R^3 はそれぞれ独立して水素原子、水酸基又は R^2 と R^3 とで酸素原子を示す。ただし、 k 、 q 及び m 、又は n 、 o 及び p が同時に0となることはない。)

で表されるベンゾフラン誘導体又はその塩の医薬製造のための使用。

7. 一般式 (I) で表されるベンゾフラン誘導体が、1-(2-(ベンゾフラン-2-イル)-2-ヒドロキシ)エチル-4-シンナモイルピペラジン、1-(2-(ベンゾフラン-2-イル)-2-ヒドロキシ)エチル-4-(5,5-ジフェニルペンタノイル)ピペラジン、1-(2-(ベンゾフラン-2-イル)-2-ヒドロキシ)エチル-4-(3,3-ジフェニルプロピオニル)ピペラジン、1-(ベンゾフラン-2-イル)カルボニル-4-(3,3-ジフェニルプロピオニル)ピペラジン、1-(ベンゾフラン-2-イル)アセチル-4-(3,3-ジフェニルプロピオニル)ピペラジン、1-(ベンゾフラン-2-イル)メチル-4-(3,3-ジフェニルプロピオニル)ピペラジン又は1-(2-(ベンゾフラン-2-イル)エチル)-4-(3,3-ジフェニルプロピオニル)ピペラジンである請求項6記載の使用。

8. 下記一般式 (I)



(式中、 R^1 はフェニル基又は水素原子を示し、 k は0又は1を示し、 m 、 n 、 o 、 p 及び q はそれぞれ独立して0～5の整数を示し、 R^2 、 R^3 はそれぞれ独立して水素原子、水酸基又は R^2 と R^3 とで酸素原子を示す。ただし、 k 、 q 及び m 、又は n 、 o 及び p が同時に0となることはない。)

で表されるベンゾフラン誘導体又はその塩の有効量を投与することを特徴とするアレルギー性疾患の処置方法。

9. 一般式 (I) で表されるベンゾフラン誘導体が、1-(2-(ベンゾフラン-2-イル)-2-ヒドロキシ)エチル-4-シンナモイルピペラジン、1-(2-(ベンゾフラン-2-イル)-2-ヒドロキシ)エチル-4-(5,5-ジフェニルペンタノイル)ピペラジン、1-(2-(ベンゾフラン-2-イル)-2-ヒドロキシ)エチル-4-(3,3-ジフェニルプロピオニル)ピペラジン、1-(ベンゾフラン-2-イル)カルボニル-4-(3,3-ジフェニルプロピオニル)ピペラジン、1-(ベンゾフラン-2-イル)アセチル-4-(3,3-ジフェニルプロピオニル)ピペラジン、1-(ベンゾフラン-2-イル)メチル-4-(3,3-ジフェニルプロピオニル)ピペラジン又は1-(2-(ベンゾフラン-2-イル)エチル)-4-(3,3-ジフェニルプロピオニル)ピペラジンである請求項8記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11265

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D307/52, 307/85, 307/79, A61K31/496, A61P37/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D307/52, 307/85, 307/79, A61K31/496

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA(STN), REGISTRY(STN), WPIDS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 11-116481, A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 27 April, 1999 (27.04.99), Full text (Family: none)	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
06 March, 2002 (06.03.02)Date of mailing of the international search report
02 April, 2002 (02.04.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11265

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.
- ☒
- Claims Nos.: 8, 9

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 8 and 9 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

- 2.
- ☐
- Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3.
- ☐
- Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D307/52, 307/85, 307/79, A61K31/496, A61P37/08

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D307/52, 307/85, 307/79, A61K31/496

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 11-116481 A (住友製薬株式会社) 1999. 04. 27, 文献全体 (ファミリーなし)	1-7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06. 03. 02

国際調査報告の送付日

02.04.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

第1欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 8, 9 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 8, 9 の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。